

**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 특허공보(B1)**

(51) Int. Cl.  
C07C 311/37

(45) 공고일자  
(11) 공고번호

1994년08월24일  
특1994-0007746

(21) 출원번호 특1986-0005460

(65) 공개번호

특1987-0004949

(22) 출원일자 1986년07월07일

(43) 공개일자

1987년06월02일

(30) 우선권주장 254,326/85 1985년11월13일 일본(JP)

(71) 출원인 야마노우찌 세이야꾸 가부시끼가이샤, 모리오까 시게오

일본

일본국 토오꼬도 주오꾸 니혼바시 혼마찌 2쵸메 3반지 11고

(72) 발명자 후지꾸라 타카시

일본

일본국 사이따마켄 우라와시 시라하따 4쵸메 3-17

니이가따 쿠니히로

일본

일본국 사이따마켄 아게오시 나까분 335-12

(74) 대리인 이병호

최달용

(77) 심사청구 심사관: 김영우 (책자공보 제3721호)

(54) 출원명 치환된 펜에틸아민 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

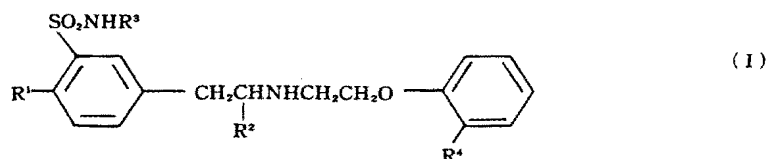
명세서

[발명의 명칭]

치환된 펜에틸아민 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

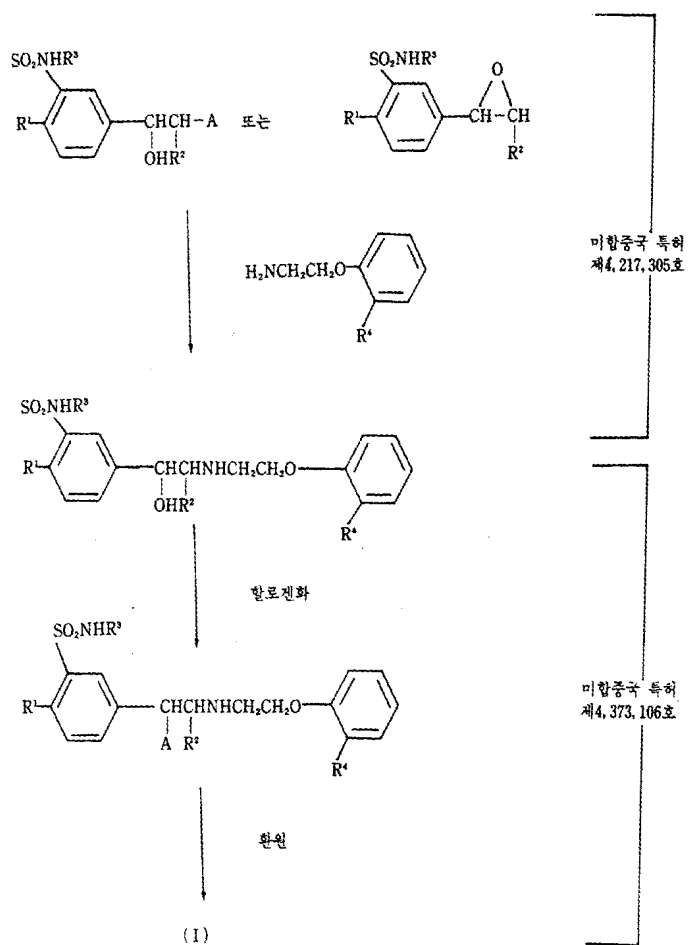
본 발명은 일반식(I)의 화합물 및 그의 염을 제조하는 방법에 관한 것이다.



상기 식에서, R<sup>1</sup>은 저급 알킬그룹, 저급 알콕시그룹 또는 하이드록실그룹이고; R<sup>2</sup>은 수소원자 또는 저급 알킬 그룹이고; R<sup>3</sup>은 수소원자 또는 저급 알킬 그룹이고; R<sup>4</sup>은 수소원자, 저급 알킬 그룹, 저급 알콕시그룹 또는 하이드록실 그룹이다.

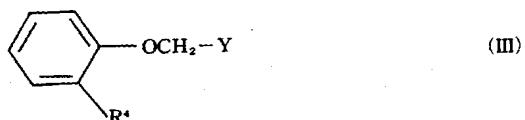
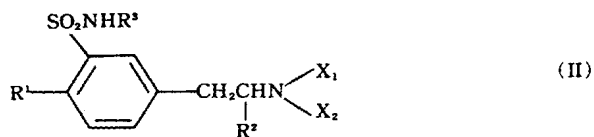
미합중국 특허 제4, 373, 106호에는 상기 일반식(I)의 화합물이 α-아드레날린성 차단작용을 나타내며, 항고혈압제 및 울형성 심부전증 치료제로서 유용하다고 기술되어 있다.

이제까지, 일반식(I)의 화합물은 미합중국 특허 제4, 217, 305호 또는 제4, 373, 106호에 기술되어 있는 공정으로 제조하였다. 이러한 선행 기술 공정은 하기의 도식과 같다:



상기의 도식에서, A는 할로겐 원자이고, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 상기에서 정의한 바와 같다.

본 발명의 목적은 일반식(I)의 화합물을 제조하기 위한 신규의 공정을 제공하는 것인데, 이러한 신규의 공정은 일반식(I)의 화합물을 공업적으로 제조하기에 쉽고 적절한 공정이다. 즉, 본 발명은 일반식(II)의 화합물 또는 그의 염을 일반식(III)의 치환된 페녹시 화합물과 반응시키고, Y가 보호될 수 있는 알데하이드 그룹인 경우에는 형성된 화합물을 환원시킴을 특징으로 하는 일반식(I)의 화합물 또는 그의 염을 제조하는 방법에 관한 것이다.



상기 식에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>은 상기에서 정의한 바와 같고 ; X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub>는 수소원자이거나, 아미노 그룹의 보호그룹이고 ; Y는 보호될 수 있는 알데하이드 그룹이거나, -CH<sub>2</sub>-Z[여기에서, Z는 제거그룹(removing group)이다]이다.

일반식(I)의 화합물은 R<sup>2</sup>이 저급 알킬 그룹인 경우, 비대칭 탄소원자를 함유하며, 본 발명에 따른 공정의 목적 화합물(I)은 그의 라세미 화합물, 라세미 화합물들의 혼합물, 및 각각의 광학적 활성 물질을 포함한다. 각각의 광학적 활성물질, 또는 화합물(I)의 라세미 화합물은 출발물질(II)의 라세미 화합물 또는 광학적 활성 화합물을 사용하여 제조할 수 있다.

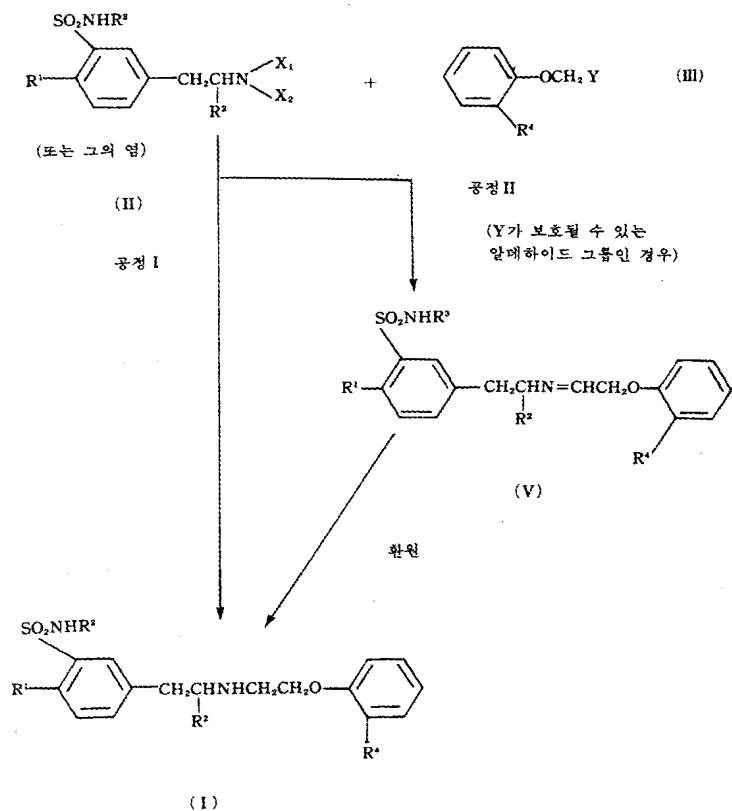
상기에서 사용된 용어 "저급"은 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>5</sub>의 직쇄 또는 측쇄를 의미한다. 따라서, 예를들어, 저급 알킬 그룹에는 메틸그룹, 에틸그룹, 프로필그룹, 부틸그룹, 펜틸그룹, 이소부틸그룹 등이 포함되고 ; 저급 알콕시그룹에는 메톡시그룹, 에톡시그룹, 프로톡시그룹 부톡시그룹 등이 포함된다. 용어 "할로겐"은 염소, 브롬, 요오드 또는 불소를 의미한다. X<sub>1</sub> 또는 X<sub>2</sub>가 아미노 그룹의 보호그룹인 경우, 이들의 예를들면, 트리틸, 치환된 트리틸, 벤질, 치환된 벤질, 벤질옥시메틸, 치환된 벤질옥시, 트리메틸실릴, 메톡시메틸 등이고 ; Y가 알데하이드 그룹인 경우, 그들의 보호그룹의 예를들면, 디알킬 아세탈(예 : 디메틸 아세탈, 디에틸 아세탈 등), 환 구조의 아세탈(예 : 에틸렌아세탈 등), 아실알(예 : 디아세틸 등)인데, 이들 보호그룹은 반응에 영향을 미치지 않으며, 쉽게 분리시킬 수 있다. Z가 의미하는 제거그룹으로는 예를들어, 할로겐원자 또는 유기 설폰산 잔기(예 : 토실, 메탄설폰닐)가 있다.

화합물(I) 또는 출발 화합물(II)는 그의 염, 예를들어, 무기산(예 : 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 질산 또는 인산) 또는 유기산(예 : 포름산, 아세트산, 시트르산, 석신산, 푸마르산, 말레산, 타르타르산, 메탄설폰산, 에탄설폰산 등)과의 염을 형성할 수 있다. 이들 염은 이러한 염을 제조하기 위한 통상적인 방법으로 제조할 수 있다.

본 발명의 공정을 보다 상세히 기술하면 하기와 같다.

먼저, 페네틸아민 화합물(II) 또는 그의 염을 반응에 적절한 유기 용매 중에서 반응당량의 치환된 페녹시 화합물(III)과 반응시키고(공정 I), 이어서 Y가 보호될 수 있는 알데하이드 그룹인 경우, 형성된 화합물을 환원 반응시킨다(공정 II).

이들 반응을 도식으로 나타내면 다음과 같다 :



## [공정 I:]

본 공정(즉, 펜에틸아민 화합물(II) 또는 그의 염과 치환된 페녹시 화합물(III)과의 반응)은 (반응에 불활성인) 용매[예 : 알콜(예 : 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 등), 에테르(예 : 디옥산, 테트라하이드로푸란), 아세토니트릴, 디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드 등]중에서, 수행할 수 있다.

동몰량 또는 과량의 화합물을 반응에 사용한다. 무기염기(예 : 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨 등) 또는 유기염기(예 : 트리에틸아민, 피리딘, 피콜린, N, N-디메틸아닐린, N-메틸모르폴린 등)가 존재하는 경우에는 동몰량의 화합물을 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 화합물(II)을 사용할 경우, 무기 또는 유기염기의 존재하에서 반응을 수행하는 것이 바람직할 수 있다. 반응온도 또는 시간은 화합물(II) 또는 (III)의 종류, 또는 용매의 종류에 따라 적절하게 변화시킬 수 있다. 반응은 보통 실온에서 수행하거나, 가열하면서(예를 들어, 환류시키면서) 수행하는 것이 바람직하다.

## [공정 II : ]

Y가 보호될 수 있는 알데하이드 그룹인 경우, 펜에틸아민화합물(II) 또는 그의 염과 치환된 페녹시 화합물과의 반응은 보통, 반응에 불활성이며 반응 혼합물을 용해시킬 수 있는 용매[예 : 알콜(예 : 메탄올, 에탄올, 이소프로판올), 에테르(예 : 테트라하이드로푸란, 디옥산), 아세토니트릴, 디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드]중에서 수행하는데, 이때 반응은 실온에서 수행하거나, 가열하면서 수행한다. 반응은 약 1시간 후에 종결될 수 있다. 형성된 화합물(IV)(반응용액 중의 화합물 또는 분리시킨 후의 화합물)을 환원시킨다. 이 공정에 있어서, 일반식(III)의 화합물 대신에 아세탈 화합물을 사용할 수 있다[이 경우, 무기산(예 : 염산), 유기산(예 : 아세트산, 포름산, 톨루엔설폰산, 메탄설폰산), 유기산 염(예 : 피리딘-톨루엔설폰산 염)등을 사용하여 아세탈 화합물을 먼저 가수분해시킨 다음, 다음의 반응을 수행한다]. 환원은 산화백금, 팔라듐 촉매, 라니니켈을 사용하는 촉매적 환원을 채택하거나, 금속 수소화물(예 : 수소화붕소 나트륨, 수소화붕소시안 나트륨, 수소화 붕소 리튬, 수산화리튬 알루미늄 등)을 사용하여 알콜(예 : 메탄올, 에탄올, 이소프로판올) 또는 에테르(예 : 디옥산, 테트라하이드로푸란) 중에서 수행할 수 있다.

이와 같이 하여 제조한 본 발명의 목적 화합물은 유리 염기 또는 그의 염 형태로 수득된다. 유리 염기 화합물은 통상적인 방법으로 염 형성 반응시킬 수 있으며, 염은 통상적인 방법으로 분리 및 정제할 수 있다. 화합물의 분리 및 정제는 통상적인 화학적 방법(예 : 여과, 추출, 재결정화, 재침전, 각종 크로마토그래피 등)으로 수행할 수 있다.

## [본 발명의 효과]

본 발명의 화합물을 제조하기 위한 선행 기술 방법의 경우, 많은 반응 단계가 필요하므로, 선행 기술 방법을 산업적으로 이용하는 데에는 어려움이 있다. 본 발명의 경우, 반응공정이 간단하므로 선행 기술 방법에 비하여 훨씬 소수의 반응단계가 필요하며, 목적 화합물을 고수율로 수득할 수 있다. 따라서, 본 발명의 방법은 산업적으로 이용하는 데에 매우 적합하다.

또한, 본 발명의 반응은 라세미화를 수반하지 않는다. 따라서, 일반식(I) 화합물의 각 광학 이성체는 쉽게 제조되는 출발물질(II)의 상응하는 광학 이성체를 사용하여 선택적으로 제조할 수 있다.

본 발명을 보다 상세히 설명하기 위하여, 하기에 참조실시에 및 실시예를 기술한다. 본 발명에 따른 공정의 출발물질인 일반식(III)의 화합물은 신규의 화합물이며, 하기의 참조실시예는 그의 제조를 기술하고 있다. 또한, 일반식(II)의 펜에틸아민 유도체의 광학 이성체 및 그들의 제조방법은 참조실시에 2 및 3에 기술되어 있다.

## [참조 실시예 1 : ]

수소화나트륨(오일 중, 60% : 4.6g)을 무수 디메틸포름아미드(100ml) 중에서 교반하고, 이어서 여기에 13.8g의 Q-에톡시페놀을 서서히 가한 다음, 생성된 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 가열하면서 교반한다. 이어서, 빙냉하에서 19.7g의 브로모아세트알데하이드 디에틸 아세탈을 반응 혼합물에 1시간 동안 걸쳐 적가한다. 반응 혼합물을 실온에서 방해 교반한 다음, 60℃에서 2시간 동안 가열하면서 교반하고, 이어서 이를 500ml의 빙수에 붓는다. 에틸 아세테이트로 추출한 후, 추출물을 물로 세척하고, 이어서 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨다. 용매를 증류 제거하여 오일성 잔류물을 수득한다. 잔류물을 감압하에서 증류시키면, 오일성 물질인 2-(Q-에톡시페녹시)아세트알데하이드 디에틸 아세탈(12g)이 수득된다.

비점 : 113 내지 116℃(0.5mmHg)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.24(6H, t, J=7Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3 \times 2$ ), 1.42(3H, t, J=7Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.4-3.9(4H, m,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3 \times 2$ ), 3.9-4.2(4H, m,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH} <$ ), 4.86(1H, t, J=5Hz,  $-\text{OCH}_2\text{CH} <$ ), 6.88(4H, s, 방향족 환)

## [참조 실시예 2 : ]

R(-) 화합물의 제조

a) 1.5g의 R(-)-2-(p-메톡시페닐)-1-메틸에틸아민 [  $[\alpha]_D^{23}$  : -30.1°(C=1.2, 메탄올)]을 6ml의 피리딘에 용해시키고, 이어서 여기에 3ml의

무수 아세트산을 가한 다음, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 정치시킨다. 용매를 증류 제거한 후, 잔류물을 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 추출물을 물로 세척한 다음, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 이어서 용매를 증류제거한 다음, 생성된 조악한 결정을 n-헥산과 벤젠과의 혼합물로부터 재결정화하면, 1.8g의 (R)(+)-N-아세틸-2-(

p-메톡시페닐)-1-메틸에틸아민이 수득된다.

용점 : 92 내지 93℃

원소분석( $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ )

계산치(%) : C : 69.54, H : 8.27, N : 6.76

실측치(%) : C : 69.41, H : 8.19, N : 6.66

$[\alpha]_D^{24}$  : 14.8°(C=1.09, 메탄올)

b) 6g의 R(+)-N-아세틸-2-(p-메톡시페닐)-1-메틸에틸아민을 60g을 클로로설폰산에 가하면서 0 내지 -10℃에서 냉각시킨다. 혼합물을 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 반응 용액을 600g의 빙수에 붓는다. 침전된 오일성 물질을 에틸아세테이트로 추출하고, 이어서 에틸 아세테이트 추출물을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 세척한 다음, 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨다. 용매를 증류 제거한 후, 생성된 잔류물을(정제하지 않고) 120ml의 테트라하이드로푸란에 용해시킨다.

이어서, 여기에 180ml의 진한 암모니아 수용액을 적가한 다음, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 침전된 결정을 여과로 수거한 다음, 이를 물로 세척하고, 이어서 메탄올로부터 재결정화하면, 6g의 R(+)-N-아세틸-5-[(2-아미노-2-메틸)-에틸]-2-메톡시벤젠 설펜아미드가 수득된다. 이는 R(+)-5-[(2-아세틸아미노)프로필]-2-메톡시 벤젠 설펜아미드라고 명명되기도 한다.

용점 : 197 내지 198℃

원소분석(C<sub>12</sub> H<sub>18</sub> N<sub>2</sub> O<sub>4</sub> S)

계산치(%) : C : 50.34, H : 6.34, N : 9.78

실측치(%) : C : 50.28, H : 6.41, N : 9.69

$[\alpha]_D^{24}$ : 14.7°(C=1.0, 메탄올)

c) 5g의 R(+)-N-아세틸-5-[(2-아미노-2-메틸)에틸]-2-메톡시 벤젠 설펜아미드를 125ml의 5% 염산에 용해시킨 다음, 이 용액을 16시간 동안 가열하면서 환류시킨다. 용매를 증류 제거한 후, 생성된 조악한 결정을 이소프로판올로부터 재결정화하면, 4.5g의 R(-)-5-[(2-아미노-2-메틸)-에틸]-2-메톡시 벤젠 설펜아미드(HCl 염)가 수득된다. 이는 R(-)-5-(2-아미노프로필)-2-메톡시벤젠 설펜아미드라고 명명되기도 한다.

용점 : 273 내지 277℃(분해)

원소분석(C<sub>10</sub> H<sub>17</sub> ClN<sub>2</sub> O<sub>3</sub> S)

계산치(%) : C : 42.78, H : 6.10, N : 9.98

실측치(%) : C : 42.68, H : 6.00, N : 9.93

$[\alpha]_D^{24}$ : -6.3°(C=1.03, 메탄올)

[참조 실시예 3 : ]

S(+) 화합물의 제조

a) 참조실시에 2(a)와 동일한 공정에 따라, S(+)-2-(p-메톡시페닐)-1-메틸에틸아민을 사용하여 (S)(-)-N-아세틸-2-(p-메톡시페닐)-1-메틸에틸아민을 수득한다.

용점 : 94 내지 96℃

원소분석(C<sub>12</sub> H<sub>17</sub> NO<sub>2</sub>)

계산치(%) : C : 69.54, H : 8.27, N : 6.76

실측치(%) : C : 69.47, H : 8.31, N : 6.64

$[\alpha]_D^{24}$ -15.3°(C=1.25, 메탄올)

b) 참조실시에 2(b)와 동일한 공정에 따라, S(-)-N-아세틸-2-(p-메톡시페닐)-1-메틸에틸아민을 출발물질로서 사용하여 (S)(-)-N-아세틸-5-[(2-아미노-2-메틸)에틸]-2-메톡시벤젠 설펜아미드[이는 (S)(-)-5-[2-(아세틸아미노)프로필]-2-메톡시 벤젠 설펜아미드라고 명명되기도 한다]를 수득한다.

용점 : 196 내지 198℃

원소분석(C<sub>12</sub> H<sub>18</sub> N<sub>2</sub> O<sub>4</sub> S)

계산치(%) : C : 50.34, H : 6.34, N : 9.78

실측치(%) : C : 50.31, H : 6.24, N : 9.73

$[\alpha]_D^{24}$ -14.2°(C=1.01, 메탄올)

c) 참조실시에 2(c)와 동일한 공정에 따라, (S)(-)-N-아세틸-5-[(2-아미노-2-메틸)에틸]-2-메톡시 벤젠 설펜 아미드를 출발물질로서 사용하여 (S)(+)-5-[(2-아미노-2-메틸)에틸]-2-메톡시 벤젠 설펜아미드를 수득한다.

용점 : 273 내지 276℃(분해)

원소분석(C<sub>10</sub> H<sub>17</sub> ClN<sub>2</sub> O<sub>3</sub> S)

계산치(%) : C : 42.78, H : 6.10, N : 9.98

실측치(%) : C : 42.65, H : 6.03, N : 9.89

$[\alpha]_D^{24}$ : 6.0(C=1.01, 메탄올)

[실시에 1]

2.8g의 2-(Q-에톡시페녹시)아세트 알데하이드 디에틸 아세탈을 20ml의 아세톤에 용해시키고, 이어서 여기에 3ml의 6N 염산을 가한 다음, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한다. 용매를 증류 제거한 다음, 잔류물에 물을 가하고, 이어서 침전된 오일성 물질을 에테르로 추출한다. 에테르 추출물을 물로 세척한 다음, 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨다.

용매를 증류 제거하여 오일성 잔류물을 수득한다. 잔류물을 100ml의 메탄올에 용해시키고, 이어서 여기에 R(-)-5-(2-아미노프로필)-2-메톡시벤젠설폰아미드(2.4g)를 가한 다음, 혼합물을 1시간 동안 환류시키면서 가열한다. 냉각시킨 후, 0.25g의 산화백금 촉매를 가하고, 이어서 반응 혼합물을 통상적인 방법으로 환원반응시킨다. 촉매를 여과로 제거한 후, 여액을 HCl-에탄올로 산성화하고, 이어서 용매를 증류제거한다. 잔류물을 메탄올로부터 재결정화하면, R(-)-5-[2-[[2-(Q-에톡시페녹시)에틸]아미노]프로필]-2-메톡시벤젠설폰아미드 염산염이 수득된다.

용점 : 228 내지 230℃

$[\alpha]_D^{24}$ : -4.1°(메탄올)

[실시에 2]

실시에 1과 동일한 공정에 따라 {R(-)-5-(2-아미노프로필)-2-메톡시벤젠 설폰아미드 대신에} S(+)-5-(2-아미노프로필)-2-메톡시벤젠 설폰아미드를 사용하여 S(+)-5-[2-[[2-(Q-에톡시페녹시)에틸]아미노]프로필]-2-메톡시벤젠 설폰아미드 염산염을 수득한다.

용점 : 228 내지 230℃

$[\alpha]_D^{24}$ : +4.1°(메탄올)

[실시에 3]

실시에 1과 동일한 공정에 따라, {R(-)-5-(2-아미노프로필)-2-메톡시벤젠 설폰아미드 대신에} 5-(2-아미노프로필)-2-메톡시벤젠 설폰아미드의 라세미 화합물을 사용하여 5-[2-[[2-(Q-에톡시페녹시)에틸]아미노]프로필]-2-메톡시벤젠 설폰아미드 염산염의 라세미 화합물을 수득한다.

용점 : 254 내지 256℃

[실시에 4]

2.8g의 2-(Q-에톡시페녹시)아세트알데하이드 디에틸 아세탈을 20ml의 아세톤에 용해시키고, 이어서 여기에 3ml의 6N 염산을 가한 다음, 생성된 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한다. 용매를 증류제거한 다음, 잔류물에 물을 가하고, 이어서 침전된 오일성 물질을 에테르로 추출한다. 에테르 추출물을 물로 세척한 다음, 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨다. 용매를 증류 제거하여 오일성 잔류물을 수득한다. 잔류물을 100ml의 메탄올에 용해시킨 다음, 여기에 2.4g의 R(-)-5-(2-아미노프로필)-2-메톡시벤젠 설폰아미드를 가하고, 이어서 혼합물을 1시간 동안 환류시키면서 가열한다. 이어서, 5 내지 10℃에서 수소화붕소 나트륨(0.42g)을 1시간 동안에 걸쳐 혼합물에 가한 다음, 혼합물을 방해 정치시킨다. 용매를 증류제거한 다음, 잔류물을 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 물로 세척한 다음, 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨다. 용매를 증류제거한 다음, 잔류물을 HCl-에탄올로 처리하고, 이어서 메탄올로부터 재결정화하면, R(-)-5-[2-[[2-(Q-에톡시페녹시)에틸]아미노]프로필]-2-메톡시벤젠 설폰아미드 염산염이 수득된다.

용점 : 228 내지 230℃

$[\alpha]_D^{24}$ : -4.1°(메탄올)

[실시에 5]

실시에 4와 동일한 공정에 따라 {R(-)-5-(2-아미노프로필)-2-메톡시벤젠 설폰아미드 대신에} S(+)-5-(2-아미노프로필)-2-메톡시벤젠설폰아미드를 사용하여 S(+)-5-[2-[[2-(Q-에톡시 페녹시)에틸]프로필]-2-메톡시벤젠 설폰아미드 HCl염을 수득한다.

용점 : 228 내지 230℃

$[\alpha]_D^{24}$ : +4.1°(메탄올)

[실시에 6]

실시에 4와 동일한 공정에 따라, {R(-)-5-(2-아미노프로필)-2-아미노프로필-2-메톡시벤젠 설폰아미드 대신에} 5-(2-아미노프로필)-2-메톡시벤젠 설폰아미드의 라세미 화합물을 사용하여 5-[2-(Q-에톡시 페녹시)에틸]프로필]-2-메톡시벤젠 설폰아미드 염산염의 라세미 화합물을 수득한다.

용점 : 155 내지 156℃

[실시에 7]

2.4g의 (R)(-)-5-(2-아미노프로필)-2-메톡시벤젠 설폰아미드 및 1.2g의 2-(Q-에톡시 페녹시)에틸 브로마이드를 120ml의 에탄올에 용해시킨 다음, 혼합물을 16시간 동안 가열하면서 환류시킨다. 용매를 증류제거한 다음, 10%의 수산화나트륨을 가하여 잔류물을 알칼리화하고, 이어서 침전된 오일성 물질을 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출 용액을 포화 염화나트륨 수용액으로 세척한 다음, 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시킨다. 용매를 증류제거한 다음, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 한다. 생성물을 CH<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>-메탄올(9 : 5)로 용출시켜 (R)(-)-5-[2-[[2-(Q-에톡시페녹시)에틸]아미노]-2-메틸에틸]-2-메톡시벤젠 설폰아미드의 조악한 결정 1.5g을 수득한 다음, 이를 HCl-에탄올로 처리하면, R(-)-5-[2-[[2-(Q-에톡시페녹시)에틸]아미노]프로필]-2-메톡시벤젠 설폰아미드의 염산염이 수득된다.

용점 : 228 내지 230℃

원소분석( $C_{20} H_{29} ClN_2 O_5 S$ )%

계산치(%) : C ; 53.99, H ; 6.57, N ; 6.30

실측치(%) : C ; 53.90, H ; 6.64, N ; 6.27

$[\alpha]_D^{24}$ :  $-4.0^\circ$ (C=0.35, 메탄올)

[실시예 8]

실시예 7과 동일한 공정에 따라, (S)(+)-5-[(2-아미노프로필)-2-메톡시 벤젠 설포아미드를 출발물질로서 사용하여 (S)(+)-5-[2-[[2-(Q-에톡시페녹시)에틸]아미노]프로필]-2-메톡시 벤젠 설포아미드 염산염을 수득한다.

용점 : 228 내지 230℃(메탄올)

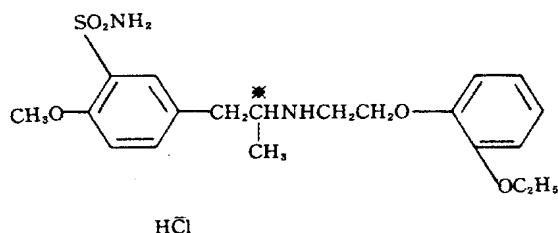
원소분석( $C_{20} H_{29} ClN_2 O_5 S$ )%

계산치(%) : C ; 53.99, H ; 6.57, N ; 6.30

실측치(%) : C ; 53.92, H ; 6.57, N ; 6.45

$[\alpha]_D^{24}$ :  $4.2^\circ$ (C=0.36, 메탄올)

[실시예 9]



1) 40ml의 물에 R(-)-5-(2-아미노프로필)-2-메톡시 벤젠 설포아미드 염산염 (4g)을 가열하면서 용해시키고, 이어서 여기에 14ml의 포화 탄산 칼륨 수용액을 가한 다음, 혼합물을 5℃에서 2시간 동안 교반한다. 침전된 결정을 여과로 수거한 다음, 수득된 결정을 에탄올로부터 재결정화하면, 2.6g의 R(-)-5-(2-아미노프로필)-2-메톡시 벤젠 설포아미드가 수득된다.

용점 : 166 내지 167℃

$[\alpha]_D^{23}$ :  $-17.3^\circ$ (C=1.07, 메탄올)

2) 976mg의 R(-)-5-(2-아미노프로필)-2-메톡시 벤젠 설포아미드 및 245mg의 2-(Q-에톡시페녹시)에틸 브로마이드를 5ml의 N, N-디메틸 포름아미드에 용해시킨 다음, 용액을 60℃에서 5 내지 7시간 동안 가열하고, 이어서 용매를 증류 제거한다. 잔류물에 28ml의 물을 가한 다음, 혼합물을 30분 동안 가열하면서 환류시킨다. 혼합물을 5℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 교반하는 동안에 침전된 결정을 여과로 수거한다. 수거한 결정을 이소프로판올로부터 재결정화하면, 320mg의 R(-)-5-[2-[[2-(Q-에톡시페녹시)에틸]아미노]프로필]-2-메톡시 벤젠 설포아미드가 수득된다.

이 생성물을 9.6ml의 메탄올에 용해시키면서 가열한 다음, 진한 염산을 가하면서 가열하여 용액을 산성화하고, 이어서 혼합물을 5℃에서 밤새 교반한다.

침전된 결정을 여과로 수거하면, 270mg의 R(-)-5-[2-[[2-(Q-에톡시페녹시)에틸]아미노]프로필]-2-메톡시 벤젠 설포아미드 염산염이 수득된다.

용점 : 227 내지 230℃

원소분석( $C_{20} H_{29} ClN_2 O_5 S$ )%

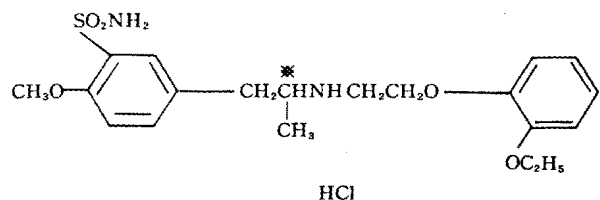
계산치(%) : C ; 53.98, H ; 6.57, N ; 6.30

실측치(%) : C ; 54.01, H ; 6.35, N ; 6.27

$[\alpha]_D^{22}$ :  $-4.0^\circ$ (C=0.35, 메탄올)

[실시예 10]





실시에 9와 동일한 공정에 따라, R(-)-5-(2-아미노프로필)-2-메톡시 벤젠 설포아미드 대신에 상응하는 (S)(+)-이성체를 사용하여 (S)(+)-5-[2-[[2-(Q-에톡시페녹시)에틸]아미노]프로필]-2-메톡시 벤젠 설포아미드 염산염을 수득한다.

융점 : 228 내지 230℃

원소분석(C<sub>20</sub> H<sub>29</sub> ClN<sub>2</sub> O<sub>5</sub> S)%

계산치(%) : C : 53.98, H : 6.57, N : 6.30

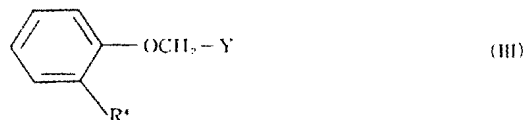
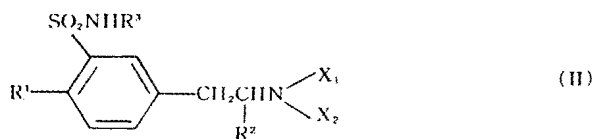
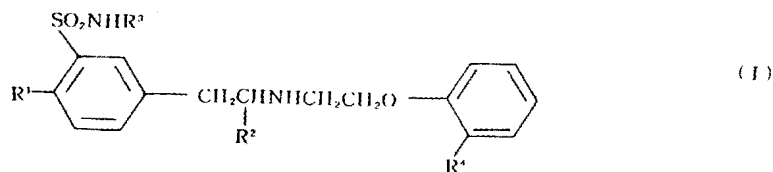
실측치(%) : C : 53.90, H : 6.55, N : 6.29

$[\alpha]_D^{23}$ : 4.2°(C=0.36, 메탄올)

(57) 청구의 범위

청구항 1.

일반식(II)의 화합물 또는 그의 염을 일반식(III)의 치환된 페녹시 화합물과 반응시키고, 이어서 Y가 보호될 수 있는 알데하이드 그룹인 경우, 생성된 화합물을 환원시킴을 특징으로 하여 일반식(I)의 화합물 또는 그의 염을 제조하는 방법.



상기식에서, R<sup>1</sup>은 저급알킬그룹, 저급 알콕시그룹 또는 하이드록실그룹이고, R<sup>2</sup>은 수소원자 또는 저급알킬그룹이고, R<sup>3</sup>은 수소원자 또는 저급 알킬그룹이고, R<sup>4</sup>은 수소원자, 저급알킬그룹, 저급 알콕시그룹 또는 하이드록실그룹이고, X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub>는 수소원자이거나, 아미노그룹의 보호그룹이고, Y는 보호될 수 있는 알데하이드그룹이거나, -CH<sub>2</sub>-Z-(여기에서, Z는 제거그룹이다)이다.

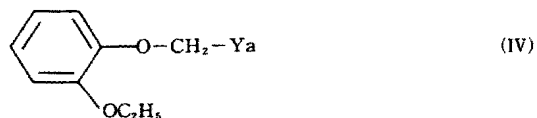
청구항 2.

제 1 항에 있어서, R<sup>1</sup>이 저급 알콕시그룹이고 ; R<sup>2</sup>이 저급알킬그룹이고, R<sup>3</sup>이 수소원자이고, R<sup>4</sup>이 저급 알콕시그룹인 방법.

청구항 3.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 5-(2-아미노프로필)-2-메톡시벤젠설포아미드 또는 그의 염을 일반식(IV)의 치환된 페녹시 화합물과 반응시키고 , 이어서 Ya가 보호될 수 있는 알데하이드그룹인 경우, 생성된 화합물을 환원시킴을 특징으로 하여 5-[2-[[2-(Q

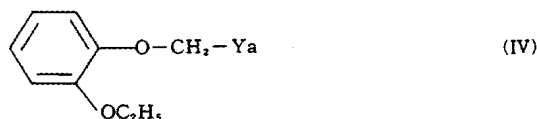
로필]-2-메톡시벤젠설포아미드 또는 그의 염을 제조하는 방법.



상기 식에서, Ya는 할로게노메틸그룹이거나, 보호될 수 있는 알데하이드그룹이다.

#### 청구항 4.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, R-(-)-5-(2-아미노프로필)-2-메톡시벤젠설포아미드 또는 그의 염을 일반식(IV)의 페녹시 화합물과 반응시키고, 이어서 Ya가 보호될 수 있는 알데하이드그룹인 경우, 생성된 화합물을 환원시킴을 특징으로 하여 R-(-)-5-[2-[[2-(Q-에톡시페녹시)에틸]아미노]프로필]-2-메톡시벤젠설포아미드 또는 그의 염을 제조하는 방법.



상기 식에서, Ya는 할로게노메틸그룹이거나, 보호될 수 있는 알데하이드그룹이다.

#### 청구항 5.

제 1 항에 있어서, 일반식(II) 화합물의 각 광학적 활성 화합물을 일반식(III)의 화합물과 반응시킴을 특징으로 하여 일반식(I)화합물의 상응하는 각각의 광학적 활성 화합물을 제조하는 방법.